



JP9278656

Biblio

esp@cenet



## ORAL 5-ALPHA-REDUCTASE-INHIBITORY PREPARATION AND ITS PRODUCTION

Patent Number: JP9278656

Publication date: 1997-10-28

Inventor(s): USUI FUSAO; OUCHI HIROKO; KUSAI AKIRA

Applicant(s):: SANKYO CO LTD

Requested Patent: ☐ JP9278656

Application Number: JP19970021472 19970204

Priority Number(s):

IPC Classification: A61K31/58 ; A61K9/14 ; A61K47/32 ; A61K47/36 ; A61K47/38

EC Classification:

Equivalents:

②

### Abstract

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain an oral preparation of a 5 &alpha;-reductase inhibitor which contains an azasteroid and has markedly improved leachability.

**SOLUTION:** A mixture containing an azasteroid, a water-soluble polymer and a disintegrator is pulverized and this inhibitory preparation contains the pulverized product. The azasteroid is, for example, N-[1-(4-methoxyphenyl)-1-methylethyl]-3-oxo-4-aza-5&alpha;-androst-1-ene-17&beta;-carboxamide, the water-soluble polymer is, for example, hydroxypropylmethylcellulose, the disintegrator is, for example, preferably sodium carboxymethyltarch. Their formulation is 1 pt.wt. of the azasteroid, 0.1-500 pts.wt. of the water-soluble polymer and 0.1-500 pts.wt. of the disintegrator. The amount of the disintegrator is 0.5-10 pts.wt. per 1 pt.wt. of the water-soluble polymer. The daily dose is 0.1-100mg, preferably 0.5-20mg in portions once to several times.

Data supplied from the esp@cenet database - 12

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-278656

(43) 公開日 平成9年(1997)10月28日

(51) Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/58	A E D		A 6 1 K 31/58	A E D
9/14			47/32	A
47/32			47/36	A
47/36			47/38	A
47/38			9/14	P
審査請求 未請求 請求項の数18 O L (全 9 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号 特願平9-21472

(22) 出願日 平成9年(1997)2月4日

(31) 優先権主張番号 特願平8-18718

(32) 優先日 平8(1996)2月5日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000001856

三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号

(72) 発明者 碓井 富佐雄

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

(72) 発明者 大内 裕子

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

(72) 発明者 草井 章

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

(74) 代理人 弁理士 大野 彰夫 (外2名)

(54) 【発明の名称】 経口投与用5 $\alpha$ -リダクターゼ阻害製剤及びその製造方法

(57) 【要約】

【課題】 経口投与用5 $\alpha$ -リダクターゼ阻害製剤の提供。【解決手段】 アザステロイド類、水溶性高分子及び崩壊剤を含有する混合物を粉砕することによって得られる組成物を含有する経口投与用5 $\alpha$ -リダクターゼ阻害製剤。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記(A)群から選択される1つのアザステロイド類、水溶性高分子及び崩壊剤を含有する混合物を粉砕することによって得られる組成物を含有する経口投与用5 $\alpha$ -リダクターゼ阻害剤:

## (A)群

・N-[1-(4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル]-3-オキソ-4-アザ-5 $\alpha$ -アンドロスター-1-エン-17 $\beta$ -カルボキサミド

・N-(1,1-ジメチルエチル)-3-オキソ-4-アザ-5 $\alpha$ -アンドロスター-1-エン-17 $\beta$ -カルボキサミド。

【請求項2】 請求項1に記載の経口投与用5 $\alpha$ -リダクターゼ阻害剤において、(A)群から選択される1つのアザステロイド類が、N-[1-(4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル]-3-オキソ-4-アザ-5 $\alpha$ -アンドロスター-1-エン-17 $\beta$ -カルボキサミドである5 $\alpha$ -リダクターゼ阻害剤。

【請求項3】 請求項1又は請求項2に記載の経口投与用5 $\alpha$ -リダクターゼ阻害剤において、水溶性高分子が、水溶性セルロース誘導体又はポリアルケニルピロリドン誘導体である5 $\alpha$ -リダクターゼ阻害剤。

【請求項4】 請求項1又は請求項2に記載の経口投与用5 $\alpha$ -リダクターゼ阻害剤において、水溶性高分子が、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース又はポリビニルピロリドンである5 $\alpha$ -リダクターゼ阻害剤。

【請求項5】 請求項1乃至請求項4から選択されるいずれか1項に記載の経口投与用5 $\alpha$ -リダクターゼ阻害剤において、崩壊剤が、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスボビドン、カルメロース、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース又は結晶セルロースである5 $\alpha$ -リダクターゼ阻害剤。

【請求項6】 請求項1乃至請求項4から選択されるいずれか1項に記載の経口投与用5 $\alpha$ -リダクターゼ阻害剤において、崩壊剤が、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスボビドン、カルメロース、カルメロースカルシウム又はクロスカルメロースナトリウムである5 $\alpha$ -リダクターゼ阻害剤。

【請求項7】 請求項1乃至請求項6から選択されるいずれか1項に記載の経口投与用5 $\alpha$ -リダクターゼ阻害剤において、水溶性高分子の量が、アザステロイド類1重量部に対して、0.1重量部乃至500重量部である5 $\alpha$ -リダクターゼ阻害剤。

【請求項8】 請求項1乃至請求項7から選択されるいずれか1項に記載の経口投与用5 $\alpha$ -リダクターゼ阻害剤において、崩壊剤の量が、アザステロイド類1重量部に対して、0.1重量部乃至500重量部である5 $\alpha$ -リダクターゼ阻害剤。

【請求項9】 請求項1乃至請求項8から選択されるいずれか1項に記載の経口投与用5 $\alpha$ -リダクターゼ阻害剤において、崩壊剤の量が、水溶性高分子1重量部に対して、0.5重量部乃至10重量部である5 $\alpha$ -リダクターゼ阻害剤。

【請求項10】 下記(A)群から選択される1つのアザステロイド類、水溶性高分子及び崩壊剤を含有する混合物を粉砕することの特徴とする経口投与用5 $\alpha$ -リダクターゼ阻害剤の製造方法:

## (A)群

・N-[1-(4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル]-3-オキソ-4-アザ-5 $\alpha$ -アンドロスター-1-エン-17 $\beta$ -カルボキサミド

・N-(1,1-ジメチルエチル)-3-オキソ-4-アザ-5 $\alpha$ -アンドロスター-1-エン-17 $\beta$ -カルボキサミド。

【請求項11】 請求項10に記載の経口投与用5 $\alpha$ -リダクターゼ阻害剤の製造方法において、(A)群から選択される1つのアザステロイド類が、N-[1-(4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル]-3-オキソ-4-アザ-5 $\alpha$ -アンドロスター-1-エン-17 $\beta$ -カルボキサミドである方法。

【請求項12】 請求項10又は請求項11に記載の経口投与用5 $\alpha$ -リダクターゼ阻害剤の製造方法において、水溶性高分子が、水溶性セルロース誘導体又はポリアルケニルピロリドン誘導体である方法。

【請求項13】 請求項10又は請求項11から選択されるいずれか1項に記載の経口投与用5 $\alpha$ -リダクターゼ阻害剤の製造方法において、水溶性高分子が、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース又はポリビニルピロリドンである方法。

【請求項14】 請求項10乃至請求項13から選択されるいずれか1項に記載の経口投与用5 $\alpha$ -リダクターゼ阻害剤の製造方法において、崩壊剤が、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスボビドン、カルメロース、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース又は結晶セルロースである方法。

【請求項15】 請求項10乃至請求項13から選択されるいずれか1項に記載の経口投与用5 $\alpha$ -リダクターゼ阻害剤の製造方法において、崩壊剤が、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスボビドン、カルメロース、カルメロースカルシウム又はクロスカルメロースナトリウムである方法。

【請求項16】 請求項10乃至請求項15から選択されるいずれか1項に記載の経口投与用5 $\alpha$ -リダクターゼ阻害剤の製造方法において、水溶性高分子の量が、アザステロイド類1重量部に対して、0.1重量部乃至500重量部である方法。

【請求項17】 請求項10乃至請求項16から選択さ

れるいずれか1項に記載の経口投与用5 $\alpha$ -リダクターゼ阻害剤の製造方法において、崩壊剤の量が、アザステロイド類1重量部に対して、0.1重量部乃至500重量部である方法。

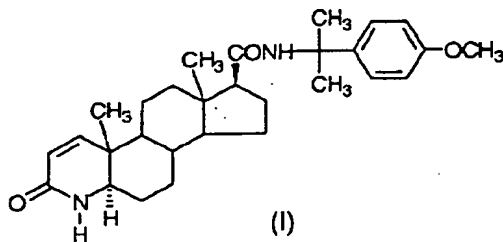
【請求項18】 請求項10乃至請求項17から選択されるいずれか1項に記載の経口投与用5 $\alpha$ -リダクターゼ阻害剤の製造方法において、崩壊剤の量が、水溶性高分子1重量部に対して、0.5重量部乃至10重量部である方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は経口投与用5 $\alpha$ -リダクターゼ阻害剤、その製造方法及び使用に関する。

【0002】



【0004】しかしながら、これらの化合物は水に対する溶解性が乏しく、これら含有する固形剤を製造することは、以下の理由により、困難であった。

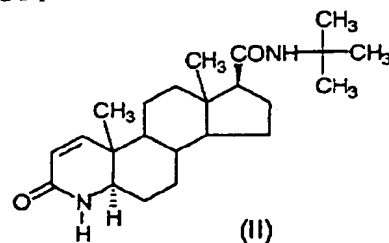
【0005】水に溶けにくい化合物の製剤を、常法に従って、調製した場合、一般的に、得られる製剤の溶出性(dissolution property)は低く、そのため、十分な生物学的利用能(bioavailability)を示さない。実際、本発明者らは、上記アザステロイド類を常法にしたがって製剤化した、得られた製剤の溶出性は極めて低かった。このような場合、十分な生物学的利用能を与えるために、一投与単位中に、過剰量の有効成分を含有させる方法が考えられる。しかし、そのような過剰量の有効成分を含有する製剤を調製するためには、過剰量の有効成分が必要であるという点で、非効率的であるし、そのような過剰量の有効成分を含有する製剤を投与した場合、投与される生物の個体間で、吸収率などのばらつきが起こり、その結果、望ましくない副作用が起こる可能性が高まるので、その方法は実用的ではない。

【0006】従来、このような水に溶けにくい化合物の製剤化について、溶出性を改善するための様々な技術が報告されている。しかしながら、ある特定の化合物の溶出性を改善するために、どのような方法が適しているか、そして、どの程度溶出性が改善され得るかの問題は、その化合物が有する種々の物理的特性(例えば、結晶形、粒子径等)及び化学的特性(官能基の種類、数等)に依存しており、実際に、種々の方法によりその化合物を含有する種々の製剤を調製し、その製剤を評価することによって初めて解決される問題である、というの

＊【従来の技術】本発明の経口投与用5 $\alpha$ -リダクターゼ阻害剤が有効成分として含有するアザステロイド類、すなわち、N-[1-(4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル]-3-オキソ-4-アザ-5 $\alpha$ -アンドロスター-1-エン-17 $\beta$ -カルボキサミド〔下記式(1)を有する化合物〕、及びN-(1,1-ジメチルエチル)-3-オキソ-4-アザ-5 $\alpha$ -アンドロスター-1-エン-17 $\beta$ -カルボキサミド〔下記式(11)を有する化合物〕は、公知化合物であり、5 $\alpha$ -リダクターゼ阻害作用を有する。したがって、これらの化合物は前立腺肥大症の予防剤及び/又は治療剤として有用である。

【0003】

【化1】



が実際である。

【0007】例えば、溶出性を改善するための技術のひとつに、有効成分となる化合物と、薬理上許容される佐薬とを混合粉砕する方法があり、以下のような報告がある。「薬剤学(YAKUZAIGAKU) 50(2)、187-192(1990)」には、フェニトインとカゼインナトリウムとを混合粉砕した場合、及びフェニトインとカゼインナトリウム及びオレイン酸とを混合粉砕した場合には、フェニトインの溶解率が大きくなるが、フェニトインとカゼインナトリウム及びバルミチン酸とを混合粉砕した場合には溶解率は変化しないことが開示されている。「薬剤学(YAKUZAIGAKU) 49(1)、70-77(1989)」においては、9,3"-ジアセチルミデカマイシン(9,3"-diacetylmidcamycin)をポリビニルピロリドン類と混合粉砕することにより、非晶体の9,3"-ジアセチルミデカマイシンが得られることが開示されている。「特開昭60-181030号(GB-A-2153678)」には、合成ステロイド(Medroxyprogesterone)と、交叉結合したポリビニルピロリドン(クロスボビドン)とを、混合粉砕することによって、溶出性が改善された製剤が開示されている。そこで、本発明者らは、本発明のアザステロイド類と比較的似た構造を有する化合物を採用している、上記「特開昭60-181030号」の方法に準じて、上記アザステロイド類とクロスボビドンとを混合粉砕したが、実用に供するほどに溶出性が改善された組成物は得られなかった。

【0008】すなわち、混合粉砕して溶出性を改善するのに適した佐薬及びその配合比等は、有効成分が有する

10

＊

30

40

50

物理的特性及び化学的特性に依存するものであって、先行技術の方法を採用し、同等の効果が生ずるか否かは、単に有効成分の化学構造の類似又は非類似に依存しない。

【0009】したがって、上記アザステロイド類の製剤を実用に供するために、その溶出性を改善する方法を更に検討した。

【0010】その結果、本発明において、その構成を採用することにより顕著に溶出性が改善されることを見出した。ここで、「薬学雑誌(YAKUGAKU ZASSHI)[109(12)、932-937(1989)]」には、有効成分である化合物を除いて、類似した組成物が開示されているが、本発明が奏する顕著な溶出性の改善は本先行技術からは予想できないものであり、本発明により初めて、それ自身では経口用固形製剤としては実用に供することができなかった上記アザステロイド類について、実用に供するに十分な溶出性を示す経口投与用固形組成物を得ることができたのである。

【0011】

【発明が解決しようとする課題】本発明者らは、アザステロイド類を含有する経口投与用5 $\alpha$ -リダクターゼ阻害製剤について鋭意検討した結果、薬理上許容される佐薬を適切に選択し、それらとアザステロイド類とを混合粉砕することにより、アザステロイド類の溶出性が顕著に改善されることを見出して、本発明を完成した。

【0012】更に、本発明の他の目的は、アザステロイド類を含有する経口投与用5 $\alpha$ -リダクターゼ阻害製剤の製造方法を提供することにある。

【0013】

【課題を解決するための手段】本発明の経口投与用5 $\alpha$ -リダクターゼ阻害製剤は、

(1) 下記(A)群から選択される1つのアザステロイド類、水溶性高分子及び崩壊剤を含有する混合物を粉砕することによって得られる組成物を含有する経口投与用5 $\alpha$ -リダクターゼ阻害製剤である：

(A)群

・N-[1-(4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル]-3-オキソ-4-アザ-5 $\alpha$ -アンドロスタ-1-エン-17 $\beta$ -カルボキサミド

・N-(1,1-ジメチルエチル)-3-オキソ-4-アザ-5 $\alpha$ -アンドロスタ-1-エン-17 $\beta$ -カルボキサミド。

【0014】好適には、

(2) (A)群から選択される1つのアザステロイド類が、N-[1-(4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル]-3-オキソ-4-アザ-5 $\alpha$ -アンドロスタ-1-エン-17 $\beta$ -カルボキサミドである5 $\alpha$ -リダクターゼ阻害製剤；

(3) 水溶性高分子が、水溶性セルロース誘導体又はポリアルケニルピロリドン誘導体である5 $\alpha$ -リダク

ターゼ阻害製剤；

(4) 水溶性高分子が、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース又はポリビニルピロリドンである5 $\alpha$ -リダクターゼ阻害製剤；

(5) 崩壊剤が、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスボビドン、カルメロース、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース又は結晶セルロースである5 $\alpha$ -リダクターゼ阻害製剤；

(6) 崩壊剤が、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスボビドン、カルメロース、カルメロースカルシウム又はクロスカルメロースナトリウムである5 $\alpha$ -リダクターゼ阻害製剤；

(7) 水溶性高分子の量が、アザステロイド類1重量部に対して、0.1重量部乃至500重量部である5 $\alpha$ -リダクターゼ阻害製剤；

(8) 崩壊剤の量が、アザステロイド類1重量部に対して、0.1重量部乃至500重量部である5 $\alpha$ -リダクターゼ阻害製剤；及び

(9) 崩壊剤の量が、水溶性高分子1重量部に対して、0.5重量部乃至10重量部である5 $\alpha$ -リダクターゼ阻害製剤である。

【0015】又、本発明の経口投与用5 $\alpha$ -リダクターゼ阻害製剤の製造方法は、

(10) 下記(A)群から選択される1つのアザステロイド類、水溶性高分子及び崩壊剤を含有する混合物を粉砕することと特徴とする方法である：

(A)群

・N-[1-(4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル]-3-オキソ-4-アザ-5 $\alpha$ -アンドロスタ-1-エン-17 $\beta$ -カルボキサミド

・N-(1,1-ジメチルエチル)-3-オキソ-4-アザ-5 $\alpha$ -アンドロスタ-1-エン-17 $\beta$ -カルボキサミド。

【0016】好適には、

(11) (A)群から選択される1つのアザステロイド類が、N-[1-(4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル]-3-オキソ-4-アザ-5 $\alpha$ -アンドロスタ-1-エン-17 $\beta$ -カルボキサミドである方法；

(12) 水溶性高分子が、水溶性セルロース誘導体又はポリアルケニルピロリドン誘導体である方法；

(13) 水溶性高分子が、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース又はポリビニルピロリドンである方法；

(14) 崩壊剤が、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスボビドン、カルメロース、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース又は結晶セルロースである方法；

(15) 崩壊剤が、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスボビドン、カルメロース、カルメロースカルシウム又はクロスカルメロースナトリウムである方法;

(16) 水溶性高分子の量が、アザステロイド類1重量部に対して、0.1重量部乃至500重量部である方法;

(17) 崩壊剤の量が、アザステロイド類1重量部に対して、0.1重量部乃至500重量部である方法;及び

(18) 崩壊剤の量が、水溶性高分子1重量部に対して、0.5重量部乃至10重量部である方法である。

【0017】本発明の「経口投与用5 $\alpha$ -リダクターゼ阻害剤」において、「アザステロイド類」とは、N-[1-(4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル]-3-オキソ-4-アザ-5 $\alpha$ -アンドロスター-1-エン-17 $\beta$ -カルボキサミド又はN-(1,1-ジメチルエチル)-3-オキソ-4-アザ-5 $\alpha$ -アンドロスター-1-エン-17 $\beta$ -カルボキサミドを示す。好適には、N-[1-(4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル]-3-オキソ-4-アザ-5 $\alpha$ -アンドロスター-1-エン-17 $\beta$ -カルボキサミドである。これらの化合物は、大気中に放置したり、又は、再結晶をすることにより、水分を吸収し、吸着水が付いたり、水和物となる場合があり、そのような水和物も「アザステロイド類」に包含される。

【0018】本発明の「経口投与用5 $\alpha$ -リダクターゼ阻害剤」を得るために粉碎される混合物に含有される「水溶性高分子」及び「崩壊剤」としては、以下のような化合物を挙げることができる。

【0019】「水溶性高分子」としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルメロースナトリウム、メチルセルロースのような水溶性セルロース誘導体;ポリビニルピロリドンのようなポリアルケニルピロリドン誘導体;ポリビニルアルコールのようなポリアルケニルアルコール誘導体;カルボキシビニルポリマーのようなカルボキシアリケニルポリマー誘導体;ポリ酢酸ビニル部分けん化物のようなポリ有機酸アルケニル誘導体;ビニルアセートコポリマーのようなアルケニル有機酸エステルコポリマー誘導体;アルギン酸ナトリウムのような多糖類の塩;アルギン酸プロピレングリコールエステルのような多糖類のエステル誘導体;ポリエチレングリコールのようなポリアルキレングリコール誘導体などを挙げることができ、好適には、水溶性セルロース誘導体及びポリアルケニルピロリドン誘導体であり、更に好適にはヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンを挙げることができ、これらの水溶性高分子は、

1種を単独で又は、2種以上を組み合わせ用いることができる。

【0020】「崩壊剤」としては、例えば、でんぷん、部分 $\alpha$ 化でんぷん、カルボキシメチルスターチ、ヒドロキシプロピルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスボビドン、カルメロース、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、及び水に不溶なセルロース誘導体(例えば、結晶セルロース、エチルセルロース、酢酸セルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、ピロキシリンなど)を挙げることができ、好適にはカルボキシメチルスターチナトリウム、クロスボビドン、カルメロース、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロースであり、更に好適にはカルボキシメチルスターチナトリウム、クロスボビドン、カルメロース、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウムを挙げることができる。これらの崩壊剤は、1種を単独で又は、2種以上を組み合わせ用いることができる。

【0021】上記水溶性高分子は、通常、上記アザステロイド類1重量部に対して、0.1重量部乃至500重量部加えることができる。好適には、上記アザステロイド類1重量部に対して、0.2重量部乃至300重量部(更に好適には10重量部、特に好適には6重量部、最適には5重量部)である。上記崩壊剤は、通常、上記アザステロイド類1重量部に対して、0.1重量部乃至500重量部加えることができる。好適には、上記アザステロイド類1重量部に対して、0.25重量部(更に好適には0.5重量部、最も好適には1重量部)乃至300重量部(更に好適には10重量部、特に好適には6重量部、最適には5重量部)である。上記崩壊剤は、通常、上記水溶性高分子1重量部に対して、0.1重量部乃至100重量部加えることができる。好適には、上記水溶性高分子1重量部に対して、0.5重量部(更に好適には1重量部)乃至10重量部(更に好適には5重量部)である。上記水溶性高分子及び上記崩壊剤は、通常、上記アザステロイド類1重量部に対して、0.2重量部乃至1000重量部加えることができる。好適には、上記アザステロイド類1重量部に対して、0.5重量部(更に好適には1重量部、特に好適には2重量部)乃至600重量部(更に好適には20重量部、特に好適には10重量部、より特に好適には6重量部、最適には5重量部)である。

【0022】

【発明の実施の形態】本発明の「経口投与用5 $\alpha$ -リダクターゼ阻害剤」が有効成分として含有するアザステロイド類、N-[1-(4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル]-3-オキソ-4-アザ-5 $\alpha$ -アンドロスター-1-エン-17 $\beta$ -カルボキサミド[上記式

10

20

30

40

50

〔1〕を有する化合物〕、及びN-(1,1-ジメチルエチル)-3-オキソ-4-アザ-5 $\alpha$ -アンドロスタ-1-エン-17 $\beta$ -カルボキサミド〔上記式(11)を有する化合物〕は、それぞれ特開平5-32693号及び特開昭60-222497号(特公昭63-65080号)に記載の方法により製造される。

〔0023〕本発明の「経口投与用5 $\alpha$ -リダクターゼ阻害剤」が含有する「組成物」は、上記アザステロイド類、上記水溶性高分子及び上記崩壊剤を含有する混合物を粉碎することによって得られる。粉碎は、公知の方法にしたがって行うことができ、好適には連続的に長時間粉碎が可能な粉碎機を用いることができる。そのような粉碎機としては、例えばロッドミル、ボールミルなどの媒体を使用した粉碎機を挙げることができる。好適には振動ボールミルや媒体攪拌型粉碎機である。粉碎に要する時間は、粉碎に用いる器具若しくは機械、粉碎する化合物の種類、及び粉碎する混合物の量に依存して異なるが、通常、1分間乃至24時間粉碎される。

〔0024〕上記のように調製された「組成物」はそのまま、5 $\alpha$ -リダクターゼ阻害剤として、人体に投与することができ、この場合にも顕著に改善された溶出性を示す。

〔0025〕しかしながら、この「組成物」を用いて、必要に応じ、更に添加物を加え、常法にしたがって製剤化を行うことにより、種々の剤形にすることもでき、これらを投与することもできる。そのような剤形は、経口投与製剤として通常知られている固形の剤形であり、例えば散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、などを挙げることができる。

〔0026〕散剤を製造する場合、例えば、上記「組成物」をそのまま、又は後述の添加物と均一に混合する。

〔0027〕顆粒剤を製造する場合、例えば、乾式造粒法、湿式造粒法によって製造することができ、この場合、上記「組成物」に、必要であれば、造粒前若しくは後に後述の添加物を加えることができる。

〔0028〕錠剤を製造する場合、例えば、上記「組成物」を直接打錠することによって製造することができる。更に、上記「組成物」から顆粒を調製し、それを打錠することによっても製造することができる。いずれの場合においても、必要であれば、打錠する前に後述の添加物を加えることができる。

〔0029〕カプセル剤を製造する場合、例えば、上記「組成物」をそのままカプセルに充填することによって製造することができる。更に、上記のように顆粒剤を調製し、それをカプセルに充填することによっても製造することができる。いずれの場合においても、必要であれば、充填する前に後述の添加物を加えることができる。

〔0030〕上記「組成物」を用いて製剤を調製するために用いられる添加物としては、例えば、賦形剤、結合剤、崩壊剤、着色剤、矯味・矯臭剤、滑沢剤などを挙げ

ることができる。

〔0031〕賦形剤としては、例えば、カオリン、カゼイン、カンゾウ末、カンテン、軽質無水ケイ酸、天然ケイ酸アルミニウム、合成ケイ酸アルミニウム、合成ケイ酸マグネシウム、無水ケイ酸、ケイ酸マグネシウム、小麦粉、重質酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム・炭酸マグネシウム共沈生成物、乾燥水酸化アルミニウムゲル、セッコウ、焼セッコウ、ゼラチン、微結晶セルロース、D-ソルビット、炭酸カルシウム、沈降炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、タルク、デキストリン、デンプン、乳糖、乳酸カルシウム、白糖、ぶどう糖、ペクチン、マルツエキス、D-マンニット、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、モノステアリン酸アルミニウム、精製ラノリン、リン酸水素カルシウム、リン酸水素ナトリウムなどを挙げることができる。好適には乳糖、D-マニトール、白糖、精製白糖、結晶セルロースを用いることができる。

〔0032〕結合剤としては、例えばあめ、水あめ、アラビアゴム、アラビアゴム末、エタノール、エチルセルロース、カゼインナトリウム、カルメロース、カルメロースカルシウム、寒梅粉、グリセリン、酢酸フタル酸セルロース、ステアリン酸、精製水、ゼラチン、精製セルラック、白色セラック、デキストリン、デンプン、トラガント、トラガント末、ハチミツ、微結晶セルロース、ヒドロキシセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ポリリン酸ナトリウム、米粉、メチルセルロース、メチルセルロースナトリウム、ポリビニルピロリドンなどを挙げることができる。

〔0033〕崩壊剤としては、例えば、前述した「崩壊剤」と同様の化合物を挙げることができる。

〔0034〕着色剤としては、例えばカラメル、三二酸化鉄、医薬品に用いられるタール色素などを挙げることができる。

〔0035〕矯味・矯臭剤としては、例えば、通常使用される甘味料、酸味料、香料などを挙げることができる。

〔0036〕滑沢剤としては、例えばカルナウバロウ、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、天然ケイ酸アルミニウム、合成ケイ酸マグネシウム、硬化油、硬化植物油誘導体(例えばステロテックスHM)、ゴマ油、サラシミツロウ、酸化チタン、乾燥水酸化アルミニウムゲル、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、リン酸水素カルシウム、ラウリル硫酸ナトリウムなどを挙げることができる。

〔0037〕更に、これらの添加物は、粉碎及びアザステロイドの溶出性に悪影響を与えない限り、粉碎される前の混合物に加え、その後、粉碎して、前記「組成物」を製造することもできる。

【0038】本発明の「経口投与用5 $\alpha$ -リダクターゼ阻害剤」の使用量は、症状、年齢により異なるが、アザステロイド類の含有量が、1日当たり、下限として0.1mg（好適には0.5mg）、上限として100mg（好適には50mg、最適には20mg）となるような製剤を一度に又は数回に分けて投与することが望ましい。

【0039】

【実施例】 以下に、実施例を挙げて、本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0040】

【実施例1】N-[1-(4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル]-3-オキソ-4-アザ-5 $\alpha$ -アンドロスター-1-エン-17 $\beta$ -カルボキサミド（以下、「化合物I」という。） 1.0g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（以下、「HPMC」という。） 0.5g及びクロスボドン（「Kollidon CL」：商品名、BASFジャパン製） 2gを乳鉢中で均一に混合した後、ロッドを入れたサンプルミルTI-100型（CMT（株））で30分間粉碎した。

【0041】

【実施例2】化合物I 1.0g、HPMC 0.5g及びカルボキシメチルスターチナトリウム（「ExploTab」：商品名、木村産業製） 2gを乳鉢中で均一に混合した後、ロッドを入れたサンプルミルTI-100型で30分間粉碎した。

【0042】

【実施例3】化合物I 1.0g、HPMC 0.5g及びクロスカルメロースナトリウム（「Ac-Di-Sol」：商品名、旭化成工業製） 2gを乳鉢中で均一に混合した後、ロッドを入れたサンプルミルTI-100型で30分間粉碎した。

【0043】

【実施例4】化合物I 1170g、HPMC 286g、カルメロースカルシウム 286g及び結晶セルロース 258gを混合し、60g/分の速さでその混合物をダイナミックミル10型（三井三池化工機製）に投入して粉碎した。

\* 【0044】

【実施例5】化合物I 2kg、カルメロースカルシウム 3.9kg、HPMC 0.5kg及び結晶セルロース 0.4kgを混合し、120g/分の速さでその混合物をダイナミックミル10型（三井三池化工機製）に投入して粉碎した。

【0045】

【実施例6】N-(1,1-ジメチルエチル)-3-オキソ-4-アザ-5 $\alpha$ -アンドロスター-1-エン-17 $\beta$ -カルボキサミド（以下、「化合物II」という。） 1g、HPMC 3gおよびKollidon CL 2gを乳鉢中で均一に混合した後、ロッドを入れたサンプルミルTI-100型で30分間粉碎した。

【0046】比較例1. 化合物Iの結晶 5gを、ロッドを入れたサンプルミルTI-100型に入れて30分間粉碎した。

【0047】比較例2. 化合物I 1170g、HPMC 286g、カルメロースカルシウム 286g及び結晶セルロース 258gを混合した。

【0048】比較例3. 化合物I 10mgをポリエチレングリコール400 20mlに溶解した。

【0049】

【発明の効果】

【0050】

【試験例1】、溶出試験

実施例1乃至4で得た組成物、比較例1の粉末、及び比較例2で得た混合物の、化合物I 10mgに相当する量を取り、日本薬局方（第十二改正）の溶出試験法に記載の第2法（バドル法）に従い溶出試験を実施した。このとき、実施例1乃至3で得た組成物及び比較例1の粉末については、溶出液として日本薬局方（第十二改正）の崩壊試験法に記載の試験液第2液 900mlを使用し、バドル回転数200rpmで溶出試験を実施し、実施例4で得た組成物及び比較例2で得た混合物については、溶出液として水を使用し、バドル回転数200rpmで溶出試験を実施した。表1及び表2に結果を示す。

【0051】

【表1】

表1. 溶出試験結果1

	実施例1	実施例2	実施例3	比較例1
D(%) 30min	94	91	90	5

D(%) 30min : 溶出試験開始30分後の溶出率。

【0052】

【表2】



表2. 溶出試験結果2

	実施例4	比較例2
D (%) 30min	92	7

D (%) 30min : 溶出試験開始30分後の溶出率。

【0053】上記表1及び表2から明らかなように、化合物Iは水溶性高分子及び崩壊剤と混合粉碎することにより、その溶出性は実用に供するに十分改善された。したがって、本発明の経口投与用 $\alpha$ -リダクターゼ阻害剤は、一投与単位中に過剰量の有効成分を含有させる必要がなく、更に、投与される生物の個体間での吸収率などのばらつきを最小限に抑えることができるので、極めて有用である。

【0054】

\*

表3. 化合物Iの血中濃度変化 (ng/ml)

時間 (Hr)	実施例5で得られた組成物の懸濁液	比較例2の溶液
0	0	0
0.25	391	369
0.5	589	635
1	794	800
1.5	873	743
2	856	671
3	801	516
4	596	410
6	358	270
8	187	175

上記表3から、本発明の経口投与用 $\alpha$ -リダクターゼ阻害剤は、化合物Iの溶液と同等の生物学的利用能を有することが明かである。

【0056】

【試験例3】 粉碎による溶出性の改善

実施例6の組成物の化合物I 100mgに相当する量を取り、日本薬局方（第十二改正）の溶出試験法に記載の第2法（パドル法）に従い溶出試験を実施した。このとき溶出液として日本薬局方（第十二改正）の崩壊試

\*【試験例2】 化合物Iの血中濃度変化

実施例5で得た組成物の、化合物I 10mgに相当する量を水 20mlに懸濁させて、懸濁液を調製し、この懸濁液および比較例3の溶液をビーグル犬に経口投与し、経時的に前腕上部から採血し、化合物Iの血中濃度 (ng/ml) を測定した。結果を表3に示す。

【0055】

【表3】

験法に記載の試験液第2液 900mlを使用し、パドル回転数200rpmで実施した。

【0057】

【表4】

(9)

特開平9-278656

15

表4. 粉碎による溶出性の改善

	粉碎前	粉碎後
D (%) 30min	36	78

16

\*【0058】上記表4から明らかなように、化合物IIの溶出性は混合粉碎により、著しく改善された。

D (%) 30min : 溶出試験開始30分後の溶出率。

\*

フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>6</sup>

識別記号

弁内整理番号

F I

A 61 K 9/14

技術表示箇所

C